

Reposição Hormonal e Exercício Físico no Tratamento da Insuficiência Cardíaca: Revisão Sistemática



Hormonal Replacement and Physical Exercise in Heart Failure Treatment: A Systematic Review

Tales de Carvalho¹
Lourenço Sampaio de Mara²
Anderson Ulbrich³

1. Universidade do Estado de Santa Catarina / Clínica de Prevenção e Reabilitação Cardiosport - Florianópolis, SC.
2. Universidade do Estado de Santa Catarina / Clínica de Prevenção e Reabilitação Cardiosport - Florianópolis, SC.
3. Universidade do Estado de Santa Catarina.

Correspondência:

Avenida Jornalista Rubens de Arruda Ramos, 2.354, apto 201 – Centro – 88015-702 – Florianópolis, SC.
E-mail: tales@cardiol.br

RESUMO

Fundamentação: A despeito do pleno uso da terapia farmacológica e não farmacológica, persistem as expressivas morbidade e mortalidade decorrentes da insuficiência cardíaca (IC). No contexto terapêutico é relevante a inibição das inadequadas adaptações neuro-hormonais e metabólicas, sendo bem conhecida a deficiência anabólica que se instala na IC. Mas somente recentemente surgiram alguns estudos sobre os benefícios que adviriam da terapia de reposição ou suplementação de testosterona (TRT). **Objetivos:** Pesquisar estudos que abordem a TRT na insuficiência cardíaca (IC), em especial os desenvolvidos no cenário ideal de tratamento clínico, que inclui programa de exercício físico. **Métodos:** Foram consultadas as bases de dados SciELO e PubMed, a base de dados Cochrane de Revisões Sistemáticas e o Registro de Ensaios Controlados da Colaboração Cochrane. **Resultados:** Os poucos estudos sobre TRT em pacientes com IC evidenciaram melhora da função hemodinâmica, da resistência à insulina, da capacidade funcional e das respostas neuro-hormonal e neuromuscular, evidenciaram as controvérsias quanto à influência sobre o perfil inflamatório, e não constataram mudanças na função e na estrutura cardiovascular central. **Entretanto,** não foi encontrado nenhum estudo sobre TRT concomitante ao programa de exercícios físicos. **Conclusões:** O estágio atual de conhecimento, embora baseado em poucos estudos, permite considerar a TRT no tratamento de pacientes com IC. Não está bem definida a forma ideal da TRT, no que diz respeito à duração do tratamento, critérios de inclusão e exclusão etc. Existe uma grande lacuna na literatura, chamando atenção à inexistência de estudos sobre a TRT concomitante ao tratamento clínico pleno, que inclui um programa de exercícios físicos.

Palavras-chave: disfunção ventricular, testosterona, atividade física.

ABSTRACT

Background: Despite the full use of pharmacological and non pharmacological therapy, morbidity and mortality incidence as a result from heart failure (HF) are still significantly persistent. In the therapeutic context is relevant the inhibition of the inadequate neuro-hormonal adaptations and metabolic, as well known the anabolic deficiency that develops in HF. But just recently some studies emerged about the benefits from the testosterone replacement or supplementation therapy (TRT). **Objective:** Reviewing studies that address the TRT in heart failure (HF), particularly those developed in the ideal setting for clinical treatment, including physical exercise program. **Methods:** It was analyzed the Scielo and Pubmed databases, Cochrane of Systematic Review and Clinical Control Trials from Cochrane Collaboration databases. **Results:** The few studies about TRT in patients with HF showed improvement in of the hemodynamic function, insulin resistance, functional capacity and neuro-hormonal and neuromuscular responses, highlight the controversy regarding the influence on the inflammatory profile, and found no changes in function and structure in the central cardiovascular system. However, it has not been found studies about TRT associated with exercises program. **Conclusion:** the present state of knowledge, although based on a few studies, allows to considerate TRT in the treatment of patients with HF. It is not well-defined the ideal form of TRT, regarding to treatment duration, criteria for inclusion and exclusion, etc. There is a wide gap in the literature, calling attention to the lack of studies about TRT concomitant with full medical treatment, which includes an physical exercise program. .

Keywords: stress, high performance, athletes.

INTRODUÇÃO

A síndrome da insuficiência cardíaca (IC) é o estado que decorre do coração incapaz de manter a circulação de sangue que atenda às necessidades dos tecidos metabolizantes ou pode fazê-lo apenas sob uma pressão de enchimento elevada⁽¹⁾. A IC costuma ser uma condição crônica de evolução progressiva e prognóstico ruim, sendo a mortalidade em torno de 50% em um ano para os pacientes com

antecedentes de hospitalizações. Adicionalmente, causa morbidades e disfunções, prejudicando a qualidade de vida, sendo em nosso meio uma condição comum, de grande relevância social e econômica. O sistema público de saúde no Brasil (SUS) gastou no ano 2000 cerca de R\$ 4,9 bilhões em internações, R\$ 5,7 bilhões em atendimentos ambulatoriais e R\$ 2,5 bilhões em medicamentos, sendo a IC a maior causa de internação⁽²⁾. Inicialmente, ocorre prejuízo da função ventri-

cular, compensada pelas adaptações neuro-hormonais e pela ação de mediadores inflamatórios. Posteriormente, as adaptações agravam a disfunção cardíaca e endotelial, causando prejuízo crescente do fluxo sanguíneo periférico e deteriorações das funções músculo esquelética (inclusive com sarcopenia), ventilatória e do sistema nervoso autônomo, que cursam com grandes modificações neuroendócrinas^(3,4).

Existem muitos estudos demonstrando a efetividade de terapêuticas farmacológicas, exemplo dos inibidores de enzima de conversão de angiotensina e da espironolactona, que atuam no eixo do sistema renina angiotensina aldosterona, e dos betabloqueadores que atuam no eixo das catecolaminas⁽⁵⁾, além ações terapêuticas não farmacológicas, destacando-se o exercício físico^(6,7). Porém, são recentes e poucos os estudos sobre estratégias que atuem no eixo dos andrógenos, demonstrando que a reposição ou suplementação hormonal (TRT) não tem merecido muita atenção. Este artigo tem o objetivo de pesquisar o que existe na literatura a respeito do TRT na IC, especialmente no cenário ideal, de tratamento clínico pleno, que inclui programa individualizado de exercícios físicos.

MÉTODO

A estratégia de busca baseou-se na consulta a base de dados Cochrane de Revisões Sistemáticas e do Registro de Ensaio Controlados da Colaboração Cochrane, através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) que permitiu avaliação de nove artigos de revisão relacionados ao tema. Na base de dados Medline a busca de artigos originais foi estruturada na forma de PICO, acrônimo de Paciente Ilvo, Intervenção, Controlado, Outcome ou Desfecho que resultou na seguinte sintaxe: "(Heart Failure)and (Testosterone or Testosterone 5-alpha-Reductase or Sex Hormone-Binding Globulin or Testosterone Propionate or Testosterone Congeners or 17-Hydroxysteroid Dehydrogenases) and (Asthma, Exercise-Induced or Exercise Therapy or Professional Practice or Professional Review Organizations or Exercise or Exercise Tolerance or Simulation Exercise or Exercise Movement Techniques or Upper Extremity Deep Vein Thrombosis)". Em seguida, foram acrescentados os filtros "randomized controlled trial (pt)OR controlled clinical trial (pt) OR randomized controlled trials (mh)OR random allocation (mh)OR double-blind method (mh)OR single-blind method (mh)OR clinical trial (pt)OR clinical trials (mh)OR ("clinical trial" (tw)) OR ((singl* (tw)OR doubl* (tw)OR trebl* (tw)OR tripl* (tw)) AND (mask* (tw)OR blind* (tw))) OR (placebos (mh)OR placebo* (tw)OR random* (tw)OR research design (mh:noexp)OR comparative study (mh)OR evaluation studies (mh)OR follow-up studies (mh)OR prospective studies (mh)OR control* (tw) OR prospectiv* (tw)OR * (tw)) NOT (animals (mh)NOT humans (mh))".

RESULTADOS

Dos 44 artigos encontrados, seis preencheram as exigências de seleção e relevância segundo a sua força de evidência científica classificada conforme as normas do *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*. As referências dos artigos selecionados foram consultadas e serviram como fonte adicional de informações.

A leitura criteriosa dos artigos selecionados permitiu algumas constatações, a seguir apresentadas em tópicos.

Sinergismo testosterona e exercício na insuficiência cardíaca

Os hormônios anabólicos são determinantes para a capacidade de exercitar-se. O declínio destes hormônios está relacionado à idade, e contribui para a piora gradual da tolerância ao esforço em homens mais idosos^(8,9). A deficiência de testosterona e consequente piora da relação anabolismo/catabolismo é uma característica patofisiológica de pacientes, mesmo jovens, com IC avançada⁽¹⁰⁻¹⁴⁾, contribuindo para a

redução de massa muscular, astenia, fadiga, dispneia e caquexia. Contudo, os efeitos da TRT em pacientes com IC, mesmo com deficiência androgênica severa e quadro clínico de caquexia, são pouco estudados até o momento. É plausível a hipótese de que o sinergismo dos efeitos da TRT e do exercício proporcionaria resultado superior aos efeitos isolados das intervenções quanto à melhora da função e ganho de massa muscular, considerando o que tem sido demonstrado em homens saudáveis e em populações com outras morbidades⁽¹⁵⁾. Portanto, o resultado da TRT associada ao exercício físico em pacientes com IC representa um problema a ser resolvido.

Insuficiência cardíaca, catabolismo e testosterona

A hipotestosteronemia tem sido descrita em pacientes com IC⁽¹⁰⁻¹²⁾. Pela hipótese muscular, que é baseada na alteração neuro-hormonal e balanço alterado entre catabolismo/anabolismo em favor do catabolismo, a doença pode progredir de um estado catabólico controlado para uma caquexia cardíaca, a qual é definida como perda não intencional de massa magra superior a 6kg em seis meses⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. A deficiência do hormônio testosterona pode ser parte contribuinte deste processo. O baixo nível sérico de testosterona, frequentemente encontrado em estudos com pacientes com IC, é considerado um marcador de pior prognóstico independente dos preditores de riscos convencionais e da causa da doença⁽²⁰⁻²²⁾. A prevalência da hipotestosteronemia (hipogonadismo) varia entre 25 a 30%, estando as elevadas mortalidades e morbidades associadas aos baixos níveis de andrógenos, mesmo na ausência de caquexia^(12,23,24).

Efeitos da reposição ou suplementação de testosterona (TRT) na insuficiência cardíaca

1. Efeito cardiovascular central: em ensaios clínicos controlados⁽²³⁻²⁵⁾ foi verificado que a TRT não promoveu mudanças ecocardiográficas significativas em pacientes hipogonádicos e eugonádicos com IC. Porém, não houve uma avaliação desta intervenção de forma sinérgica ao exercício. Por outro lado, o abuso do uso de andrógenos anabólicos, visto comumente entre atletas, provoca piora da função cardíaca, ocorrendo disfunção diastólica devido ao aumento da massa ventricular esquerda e hipertrofia miocárdica⁽²⁶⁾.

2. Efeitos hemodinâmicos: a hiperativação do sistema nervoso simpático e a depressão do sistema nervoso parassimpático provocam vasoconstrição no paciente com IC. Esta adaptação fisiológica em resposta à disfunção cardíaca contribui para a intolerância ao esforço físico. A TRT funciona como agente vasodilatador agudo e possui efeito dose-resposta no leito vascular das coronárias, mesentéricas, pulmonares e no tecido subcutâneo^(27,28), estando associada à melhora da função endotelial⁽²⁹⁾. A TRT em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) proporcionou melhora do limiar de isquemia ao promover aumento do fluxo sanguíneo coronariano⁽³⁰⁾, principalmente entre aqueles com menores níveis de testosterona⁽³¹⁾. Algo relevante ao se considerar que a DAC é etiologia muito comum para a IC. Outro estudo verificou que pacientes submetidos à TRT apresentaram redução da resistência vascular sistêmica e aumento do débito cardíaco⁽³²⁾. Neste contexto, os beneficiados não foram exclusivamente os pacientes hipogonádicos, mas também os pacientes eugonádicos com menores níveis de testosterona sérica (níveis abaixo da média). Adicionalmente, pacientes submetidos à TRT por 12 meses evoluíram com manutenção do controle da pressão arterial e função do ventrículo esquerdo, ao passo que estes parâmetros deterioraram no grupo controle⁽²³⁾. Nestes estudos não têm sido descritos efeitos adversos, como eventos tromboembólicos, talvez pela exclusão de pacientes com níveis de hematócrito elevados, ou pela característica de serem estudos curtos,

que não permitiram avaliar os efeitos adversos em longo prazo. Mais uma vez, convém ressaltar que referidos estudos não avaliaram os efeitos hemodinâmicos da TRT associada ao exercício físico, denotando a relevância de surgirem estudos futuros nesta esfera.

3. Resistência à insulina: é uma condição comumente encontrada em pacientes com IC. Seu mecanismo não é totalmente claro, porém acredita-se que esteja relacionada à deficiência do número de receptores GLUT 4 nas células da musculatura esquelética e à sinalização pós receptores⁽³³⁾, sendo considerado um marcador de pior prognóstico. A terapia medicamentosa convencional e a prática de exercícios diminuem a intolerância à glicose. Dois estudos^(24,34) relataram melhora da resistência à insulina em pacientes com IC, submetidos à reposição de testosterona. Contudo, estes estudos não avaliaram a associação de TRT e programa de reabilitação com exercício, que poderia oferecer melhor resultado.

4. Capacidade funcional: a intolerância ao esforço e à fadiga são as principais manifestações clínicas na IC, sendo que nem sempre a magnitude destas manifestações reflete o grau de disfunção ventricular. Na musculatura esquelética ocorrem alterações como piora da vasodilatação ao exercício, predomínio do metabolismo anaeróbio e depleção dos fosfatos de alta energia, colaborando para surgimento de fadiga e intolerância ao esforço. Associado às alterações musculares, ocorre desbalanço entre ventilação e consumo de oxigênio, estimulado pela má adaptação da percepção neuromuscular (ergorreflexo), que resulta em hiperventilação e dispneia⁽¹⁷⁾. Na IC, o tratamento por meio do exercício promove melhora da estrutura e função musculoesquelética e da hiperventilação induzida pelo esforço (maior eficiência ventilatória), o que resulta em aumento da tolerância ao exercício⁽¹⁸⁾. Nos poucos estudos realizados foram demonstradas as melhoras da força muscular e do desempenho físico advindas da TRT^(13,23,24). Em um dos estudos foi aplicada testosterona IM por três meses⁽¹³⁾. Em outro estudo⁽²³⁾, os pacientes foram submetidos à aplicação transdérmica de testosterona e foram seguidos por um ano. Os estudos, ensaios clínicos controlados, foram concordantes nos resultados de melhora da força muscular e do desempenho físico. No estudo de maior duração notou-se melhora da classe funcional em 35% dos pacientes tratados e em apenas 8% dos não tratados com testosterona. Em concordância com os estudos referidos, Caminiti *et al.*⁽²⁴⁾ avaliaram por três meses os efeitos da testosterona de depósito (undecanoato de testosterona) em 70 pacientes, tendo constatado melhora da força e potência muscular, redução do índice de fadiga, melhora do desempenho medido pelo pico de VO₂ e na distância alcançada no teste de caminhada dos seis minutos. Nestes ensaios clínicos, concordantes em seus desfechos, foram avaliados homens hipogonádicos e eugonádicos, não tendo sido estudada a influência concomitante do exercício.

5. Efeito neuro-hormonal e neuromuscular: a ativação do ergorreflexo é provocada por acúmulo de metabólitos nos músculos esqueléticos durante a atividade física, com exacerbação da ventilação pulmonar, dos parâmetros hemodinâmicos e do sistema nervoso⁽³⁵⁾, existindo relação da ativação do ergorreflexo com a dispneia e a intolerância ao esforço^(7,19). O estudo de Caminiti *et al.*⁽²⁴⁾ examinou a relação entre consumo de oxigênio e ventilação (VE), sendo constatado que os pacientes que receberam testosterona apresentaram redução significativa da curva VE/VCO₂, o que implica maior eficiência ventilatória e melhora da tolerância ao esforço, sugerindo que a testosterona atenua a ativação do ergorreflexo em pacientes com IC. Adicionalmente, Caminiti *et al.*⁽²⁴⁾ exploraram os efeitos da reposição de testosterona na sensibilidade do barorreceptor arterial mediada pelo nervo vago, sendo que a IC é caracterizada pela ativação simpática e depressão da resposta dos barorreceptores, o que implica em pior prognóstico⁽³⁶⁾. O estudo mostrou

melhora da sensibilidade do barorreflexo em pacientes tratados com testosterona, não sendo claro o mecanismo de ação envolvido neste efeito. Mais uma vez, o estudo não avaliou o efeito do exercício no contexto da TRT.

6. Inflamação e uso de testosterona: a IC cursa com estado de inflamação subclínica, com elevação de citocinas como fator de necrose tumoral α (FNT α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 (IL-1). A ação das interleucinas inflamatórias causa depressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, sendo que o consequente estado de hipotestosteronemia contribui para pior prognóstico. Em estudos com humanos tem havido discordância quanto ao efeito positivo da reposição da testosterona na melhora do perfil circulante de citocinas inflamatórias. O estudo realizado por Pugh *et al.*⁽³⁷⁾ relatou que a TRT não tem efeito na melhora dos níveis de FNT α em pacientes com IC. Por outro lado, Malkin *et al.*⁽³¹⁾ relataram que em homens hipogonádicos que receberam TRT ocorreu redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (FNT α e IL-1) e aumento de citocinas de ação anti-inflamatória (IL-10). Não foram encontrados estudos sobre os níveis da proteína C reativa ultrasensível em pacientes com IC submetidos a TRT e exercício.

Tabela 1. Ensaios clínicos: reposição de testosterona e insuficiência cardíaca.

Autor	N	Duração/ semanas	Intervenção	Programa de exercício	Efeitos	Efeito adverso
(Caminiti, Volterrani et al. 2009) Itália	70	12	Undecanoato de testosterona IM, a cada seis semanas	Não consta	↑ níveis de testosterona; ↑ sensibilidade à insulina; ↑ pico VO ₂ ; ↑ força muscular ↔ Função e estrutura cardíaca (ecocardiograma) ↓ índice de fadiga	Não consta
(Malkin, Jones et al. 2007) UK	13	12	Testosterona IM (sustanon 250) a cada duas semanas	Não consta	↑ sensibilidade à insulina ↑ massa corporal total ↓ massa gorda	Não consta
(Malkin, Pugh et al. 2006) UK	76	54	Androderm (adesivo) 5mg / dia	Não consta	↑ Força muscular ↑ tolerância ao exercício ↑ classe funcional ↔ Função e estrutura cardíaca	Reação alérgica cutânea.
(Pugh, Jones et al. 2005) UK	94	12	Testosterona IM e transdérmica 5mg/dia	Não consta	↔ FNT α	Não consta
(Pugh, Jones et al. 2004) UK	20	12	Sustanon 100 a cada duas semanas	Não consta	↑ força muscular ↑ tolerância ao exercício ↑ classe funcional	Não consta
(Malkin et al. 2004) UK	27	12	Enantato de Testosterona IM	Não consta	↑ IL-10 ↓ IL-1 ↓ FNT α	Não consta

↑: melhora ou aumento; ↓: piora ou diminuição; ↔: sem alteração ou manutenção.

Terapia de reposição de testosterona, efeitos indesejáveis

Existem evidências de que a TRT pode ser benéfica para um grande número de pacientes, incluindo aqueles com doença coronariana, sendo que a testosterona endógena não está relacionada ao aumento de mortalidade ou doença vascular⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Entretanto, considerando o risco de câncer de próstata, a TRT no longo prazo é um assunto que

exige o surgimento de estudos prospectivos de longa duração. Por outro lado, existem indícios de que os baixos níveis de testosterona endógena estão associados com cânceres de próstata mais agressivos. Interessantemente, dados de meta-análise e outros estudos criteriosos relatam que altos níveis de testosterona endógena e a terapia de reposição hormonal não estão associados com o aumento de risco de carcinoma de próstata⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Apesar dos achados destes estudos, é recomendável a investigação prévia de câncer de próstata e posterior acompanhamento de todos aqueles pacientes que irão se submeter à TRT^(44,45).

Após uma minuciosa revisão sobre testosterona e IC, Malkin *et al.*⁽⁵⁾ concluíram que o estágio atual do conhecimento permite recomendar aos clínicos que considerem a TRT nos pacientes masculinos com moderada e severa IC e hipotestosteronemia, pois, nestes pacientes, a terapia hormonal representaria uma esperança para a melhora da qualidade de vida e a redução do elevado risco de morte. Neste contexto, são desejáveis estudos visando o estabelecimento da

segurança da TRT aliada ao correto tratamento convencional, que inclui um programa de exercícios.

CONCLUSÕES

O estágio atual de conhecimento, embora baseado em poucos estudos, permite considerar a TRT no tratamento de pacientes com IC, visando a melhora funcional e da qualidade de vida. Não está bem definida a forma ideal da TRT no que diz respeito à duração do tratamento, critérios de inclusão e exclusão etc. Existe uma grande lacuna na literatura, chamando atenção à inexistência de estudos sobre a TRT concomitante ao tratamento clínico pleno, que inclui um programa de exercícios físicos.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS

1. Braunwald E, editor. Tratado de Medicina Cardiovascular. 5 ed. São Paulo: Roca; 1999.
2. Datasus. Ministério da Saúde Secretaria Executiva. Informações de Saúde. Morbidade e informações epidemiológicas. 2000 (updated 2000; cited); Available from: <http://www.datasus.gov.br>.
3. McKelvie RS, Teo KK, McCartney N, Humen D, Montague T, Yusuf S. Effects of exercise training in patients with congestive heart failure: a critical review. *J Am Coll Cardiol (Review)*. 1995;25:789-96.
4. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003;107:1210-25.
5. Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. Testosterone and heart failure. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:262-8.
6. Temporelli PL, Fattorioli F. The HF-ACTION study. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2010;11:1-5.
7. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189.
8. Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA, Hardin M, Lee H, Eriksson KF, et al. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care* 2005;28:1636-42.
9. Izquierdo M, Hakkinen K, Anton A, Garrues M, Ibanez J, Ruesta M, et al. Maximal strength and power, endurance performance, and serum hormones in middle-aged and elderly men. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:1577-87.
10. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997;96:526-34.
11. Moriyama Y, Yasue H, Yoshimura M, Mizuno Y, Nishiyama K, Tsunoda R, et al. The plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate are decreased in patients with chronic heart failure in proportion to the severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1834-40.
12. Kontoleon PE, Anastasiou-Nana MI, Papapetrou PD, Alexopoulos G, Ktenas V, Rapti AC, et al. Hormonal profile in patients with congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2003;87:179-83.
13. Pugh PJ, Jones RD, West JN, Jones TH, Channer KS. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart* 2004;90:446-7.
14. Anker SD, Clark AL, Kemp M, Salisbury C, Teixeira MM, Hellewell PG, et al. Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:997-1001.
15. Saxton JM, Zwierska I, Mathur A, Channer KS. Study protocol to investigate the effects of testosterone therapy as an adjunct to exercise rehabilitation in hypogonadal males with chronic heart failure. *BMC Cardiovasc Disord* 2006;6:46.
16. Coats AJ, Clark AL, Piepoli M, Volterrani M, Poole-Wilson PA. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J* 1994;72:536-9.
17. Piepoli MF, Kaczmarek A, Francis DP, Davies LC, Rauchhaus M, Jankowska EA, et al. Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure. *Circulation* 2006;114:126-34.
18. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJ. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation* 1996;93:940-52.
19. Ponikowski PP, Chua TP, Francis DP, Capucci A, Coats AJ, Piepoli MF. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation* 2001;104:2324-30.
20. Jankowska EA, Biel B, Majda J, Szklarska A, Lopuzanska M, Medras M, et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation* 2006;114:1829-37.
21. Jankowska EA, Filippatos G, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Anker SD, Banasiak W, et al. Reduction in circulating testosterone relates to exercise capacity in men with chronic heart failure. *J Card Fail* 2009;15:442-50.
22. Guder G, Frantz S, Bauersachs J, Allolio B, Ertl G, Angermann CE, et al. Low circulating androgens and mortality risk in heart failure. *Heart* 2010;96:504-9.
23. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, van Beek EJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J* 2006;27:57-64.
24. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:919-27.
25. Chung T, Kelleher S, Liu PY, Conway AJ, Kritharides L, Handelsman DJ. Effects of testosterone and nandrolone on cardiac function: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:235-45.
26. Urhausen A, Albers T, Kindermann W. Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible? *Heart* 2004;90:496-501.
27. Jones RD, Hugh Jones T, Channer KS. The influence of testosterone upon vascular reactivity. *Eur J Endocrinol* 2004;151:29-37.
28. Rowell KO, Hall J, Pugh PJ, Jones TH, Channer KS, Jones RD. Testosterone acts as an efficacious vasodilator in isolated human pulmonary arteries and veins: evidence for a biphasic effect at physiological and supra-physiological concentrations. *J Endocrinol Invest* 2009;32:718-23.
29. Traish AM, Saad F, Feeley RJ, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: III. Cardiovascular disease. *J Androl* 2009;30:477-94.
30. English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation* 2000;102:1906-11.
31. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Kerry KE, Jones RD, Jones TH, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. *Heart* 2004;90:871-6.
32. Pugh PJ, Jones TH, Channer KS. Acute haemodynamic effects of testosterone in men with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2003;24:909-15.
33. Doehner W, Gathercole D, Ciccoira M, Krack A, Coats AJ, Camici PG, et al. Reduced glucose transporter Glut 4 in skeletal muscle predicts insulin resistance in nondiabetic heart failure patients independently of body composition. *Int J Cardiol* 2010;138:19-24.
34. Malkin CJ, Jones TH, Channer KS. The effect of testosterone on insulin sensitivity in men with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:44-50.
35. Scott AC, Wensel R, Davos CH, Kemp M, Kaczmarek A, Hooper J, et al. Chemical mediators of the muscle ergoreflex in chronic heart failure: a putative role for prostaglandins in reflex ventilatory control. *Circulation* 2002;106:214-20.
36. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Robbi E, Caporotondi A, Guazzotti G, et al. Prognostic implications of baroreflex sensitivity in heart failure patients in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:193-9.
37. Pugh PJ, Jones RD, Malkin CJ, Hall J, Nettleship JE, Kerry KE, et al. Physiologic testosterone therapy has no effect on serum levels of tumour necrosis factor-alpha in men with chronic heart failure. *Endocr Res* 2005;31:271-83.
38. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med* 2006;166:1660-5.
39. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007;116:2694-701.
40. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:68-75.
41. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:170-83.
42. Rhoden EL, Morgentaler A. Influence of demographic factors and biochemical characteristics on the prostate-specific antigen (PSA) response to testosterone replacement therapy. *Int J Impot Res* 2006;18:201-5.
43. Morgentaler A, Schulman C. Testosterone and prostate safety. *Front Horm Res* 2009;37:197-203.
44. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536-59.
45. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol* 2009;55:121-30.